



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino durante a gravidez: revisão da literatura a propósito de um caso clínico**

Inês Carço Fernandes Pedro

---

**JULHO'2018**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino durante a gravidez: revisão da literatura a propósito de um caso clínico**

Inês Carço Fernandes Pedro

**Orientado por:**

Dr. <sup>a</sup> Cláudia Lobo Araújo Henriques

---

**JULHO'2018**

## **RESUMO**

O diagnóstico de uma neoplasia maligna durante a gravidez é um acontecimento muito raro. Por sua vez, os linfomas são a quarta neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada durante a gravidez, sendo o diagnóstico de um Linfoma Não Hodgkin (LNH) – no qual se inclui o Linfoma de Grande Células B Primário do Mediastino (LGCBPM) - mais raro do que o de um Linfoma de Hodgkin (LH).

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 31 anos diagnosticada com um LGCBPM (estadio II) às 23 semanas de gestação, na sequência de toracalgia intensa, tosse produtiva persistente e astenia de agravamento progressivo. A marcha diagnóstica consistiu na realização de análises sanguíneas, telerradiografia de tórax e biópsia da lesão suspeita. O estadiamento incluiu a realização adicional de ressonância magnética abdomino-pélvica e tomografia computadorizada cervical e torácica. Foi tratada com quatro ciclos de quimioterapia, tendo recebido todos os ciclos durante a gestação. O recém-nascido nasceu, às 37 semanas, saudável e com um peso adequado à idade gestacional, na sequência de uma cesariana electiva.

Sendo este diagnóstico raro, a discussão do caso clínico motivou uma revisão dos dados da literatura acerca do LGCBPM durante a gestação, na tentativa de uniformizar a abordagem diagnóstica e tratamento destas doentes e de perceber as particularidades obstétricas das mesmas.

Os dados e estudos existentes e disponíveis ainda são insuficientes, sendo necessários mais estudos para que possa ser dada uma melhor resposta a esta situação clínica.

**Palavras-chave:** gravidez, linfoma, estadiamento, quimioterapia

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **ABSTRACT**

The diagnosis of cancer during pregnancy is something very rare in medical practice. In particular, lymphomas are the fourth more frequently diagnosed malignant neoplasms during pregnancy. The diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), which includes the Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL), is even less frequent than the diagnosis of an Hodgkin Lymphoma (HL).

In this paper is reported the case of a 31 year old woman diagnosed with PMLBCL (Stage II) during the 23<sup>rd</sup> week of pregnancy, who presented with intense chest pain, persistent sputum productive cough and asthenia. The diagnostic evaluation of the patient included further examination, such as blood tests, chest radiograph and biopsy of the main lesion. In order to perform staging of the neoplasm, an abdomino-pelvic magnetic resonance and cervical and thoracic computerized tomography were performed. The patient was treated with four chemotherapy cycles, all of which administered during pregnancy. The newborn was born at the 37<sup>th</sup> week of pregnancy, healthy and with a normal weight for the gestational age, from an elective C-Section.

Given the rarity of this diagnosis, the case report discussion allowed for a review on PMLBCL during pregnancy, which attempted to standardize the diagnostic approach and treatment of these patients. It was also important to understand the obstetrical particularities of these patients.

The available studies and data revealed to be yet insufficient, which makes awareness of the necessity of further studies on the subject, in order for a better clinical response to these cases.

**Key-Words:** pregnancy, lymphoma, staging, chemotherapy.

The Final Paper expresses the opinion of the author and not the one from FML.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

$^{18}\text{F}$ -FDG - Fluorodesoxiglicose

HSM – Hospital de Santa Maria

IG – Idade Gestacional

IPI – Índice de Prognóstico Internacional

LDH – Lactato Desidrogenase

LDGCB – Linfoma Difuso de Grandes Células B

LGCBPM – Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino

LH – Linfoma de Hodgkin

LNH – Linfoma Não Hodgkin

PCR – Proteína C Reactiva

PET-TC – Tomografia por Emissão de Positrões com recurso a Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

SU – Serviço de Urgência

TC – Tomografia Computorizada

TV – Trombose Venosa

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	7
2. CASO CLÍNICO	8
3. DISCUSSÃO	11
3.1 Epidemiologia	11
3.2 Apresentação clínica	12
3.3 Diagnóstico	13
3.4 Estadiamento	14
3.4.1 Meios Complementares de Diagnóstico na Gravidez	17
3.5 Abordagem Terapêutica	21
3.5.1 Particularidades Terapêuticas na gravidez	22
3.6 Risco Trombótico na gravidez com neoplasia hematológica maligna	26
3.7 Parto	27
3.8 Complicações Materno-Fetais	28
3.9 Seguimento	30
3.10 Conclusão/Comentário Final	31
4. AGRADECIMENTOS	32
5. BIBLIOGRAFIA	33

## 1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico de uma neoplasia maligna no contexto de uma gravidez é uma situação rara, ocorrendo em 1 em cada 1000 gestações <sup>1</sup> e acarretando implicações tanto para a grávida como para o feto. No entanto, actualmente está a assistir-se a uma mudança na idade média para a maternidade, pelo que se torna provável que este diagnóstico se venha a tornar cada vez mais comum <sup>1</sup>. Os linfomas são a quarta neoplasia maligna mais diagnosticada no decorrer da gravidez, sendo o Linfoma Não Hodgkin (LNH) (no qual se inclui o Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino (LGCBPM)) menos comum do que o Linfoma de Hodgkin <sup>2</sup>.

Dado a raridade deste diagnóstico e os dilemas éticos que existem quando se considera uma população de grávidas, há ainda poucos estudos, dados e recomendações precisas sobre como abordar, diagnosticar e tratar uma neoplasia maligna na gravidez, constituindo esta um desafio que deve ser abordado por uma equipa multidisciplinar.

Neste trabalho apresenta-se um caso clínico que ilustra o diagnóstico de um LGCBPM estadio II sintomático durante o segundo trimestre de gestação. Este caso clínico motivou a realização de uma revisão da literatura sobre o LNH (mais precisamente sobre o LGCBPM) - particularidades de apresentação clínica, marcha diagnóstica e esquemas terapêuticos durante a gravidez, bem como as complicações materno-fetais que a patologia e o seu tratamento condicionam -, com o objectivo de uniformizar e compilar informação e recomendações no que toca à abordagem desta patologia diagnosticada durante a gravidez.

## 2. CASO CLÍNICO

VLNS, sexo feminino, 31 anos, leucodérmica, casada, residente no Montijo, sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicofílicos.

Relativamente aos antecedentes pessoais, a destacar Púrpura de Henoch-Schonlein (diagnosticada aos 5 anos de idade, actualmente assintomática) e história de três abortos espontâneos com estudo de trombofilias negativo. Como antecedentes cirúrgicos, foi submetida a hernioplastia inguinal e umbilical, tendo o procedimento decorrido sem intercorrências ou complicações. Refere alergia medicamentosa ao Ibuprofeno.

Relativamente aos antecedentes familiares, não há história de doenças de transmissão heredo-familiar, sendo os antecedentes familiares irrelevantes.

Doente previamente assintomática, recorre, no dia 5 de Dezembro de 2017, com 23 semanas e 1 dia de idade gestacional (IG), ao Serviço de Urgência (SU) de um hospital privado por dor torácica em pontada, muito intensa (8/10 na escala da dor), que agravava com a inspiração profunda, localizada no hemitórax esquerdo e tosse produtiva (expectoração mucóide) com vários dias de evolução, associadas a astenia e cansaço para esforços cada vez menores. Negava alteração do estado de consciência, febre, suores nocturnos, perda ponderal, dispneia, hemoptises, dor abdominal, perdas hemáticas vaginais, alteração do corrimento vaginal ou qualquer sintomatologia associada. Sem alterações nas análises de rotina do primeiro trimestre de gestação.

Analiticamente (5 de Dezembro de 2017) no SU, salientava-se Hb 10.9 g/dL; Htc 33.7%; Leucócitos  $9.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; Velocidade de Sedimentação 47 mm/hora; Proteína C Reactiva (PCR) 4.520 mg/dL e Lactato Desidrogenase (LDH) 876 U/L. A pesquisa de DNA de Bordetella pertussis no exsudado nasofaríngeo foi negativa, bem como a pesquisa de Vírus Influenza A, A H1N1 e B também no exsudado nasofaríngeo.

Ainda no SU, realizou telerradiografia de tórax (incidências pósterio-anterior e perfil esquerdo) que mostrou massa volumosa (cerca de 17 cm) localizada no mediastino anterior, à esquerda, aparentemente infiltrativa.

Realizou, também no SU, tomografia computadorizada (TC) cervical e torácica, ressonância magnética (RM) abdomino-pelvica e biópsia com técnica que desconhece, tendo sido diagnosticada com Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino (doença



volumosa de 17 cm) - estadio II - e transferida para o Hospital de Santa Maria (HSM), onde iniciou vigilância.

Por manutenção da tosse produtiva persistente e incapacitante, foi medicada com cetirizina e dipropionato de beclometasona, com marcada melhoria sintomática.

No dia 14 de Dezembro de 2017 (IG 24 semanas e 3 dias) foi submetida a Cerclage de McDonald por suspeita de incompetência cervico-ístmica (colo uterino com 10 milímetros), que decorreu sem complicações ou intercorrências (hemodinamicamente estável e sem perdas hemáticas vaginais activas no pós-operatório imediato). Após o procedimento, foi realizada ecografia endo-vaginal de controlo que revelou pontos de cerclage competentes e a 16 mm do orifício externo do colo uterino. Ficou internada durante 8 dias (alta clínica do ponto de vista obstétrico no dia sete de internamento) de modo a poder iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia em Hospital de Dia de Hematologia ainda durante o internamento.

Após reunião multidisciplinar, decidiu-se iniciar terapêutica com esquema de quimioterapia com combinação de rituximab com ciclofosfamida, doxirrubina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) em doses *standard*, perfazendo um total de quatro ciclos. Iniciou o primeiro ciclo de quimioterapia em 18 de Dezembro de 2017 (IG 25 semanas), que foi bem tolerado e sem alterações analíticas de relevo associadas. Realizou mais três ciclos de quimioterapia, tendo sido o último ciclo realizado em 19/2/2018. Todos os ciclos foram bem tolerados.

A doente manteve seguimento na Consulta de Medicina Materno Fetal do HSM, tendo realizado três ecografias obstétricas. Nenhum dos exames mostrou quaisquer alterações de relevo e todos relevaram a competência dos pontos de cerclage. A última ecografia realizada (6 de Março de 2018 – IG 36 semanas e 1 dia) permitiu estimar o peso fetal em 2730 grama (Percentil 40) e não mostrava quaisquer alterações no líquido amniótico e na circulação fetal. As avaliações laboratoriais protocolares do segundo e terceiro trimestres de gestação não mostraram, também, alterações de relevo.

Após reunião e discussão com Hematologia, decidiu-se, em Consulta de Medicina Materno-Fetal do HSM, que a cerclage deveria ser retirada a partir do dia 7 de Março de 2018. Uma vez que, devido à gravidez, se optou pela não realização de tomografia por emissão de positrões com recurso a TC (PET-TC) com Fluorodesoxiglicose (<sup>18</sup>F-FDG) até ao momento do parto e que, de acordo com o médico assistente de Hematologia, este

exame era essencial para apurar a resposta metabólica ao tratamento, decidiu-se, em reunião multidisciplinar, que a indução do trabalho de parto deveria ocorrer às 37 semanas de gestação.

Por opção própria, a doente optou pela realização do parto no hospital privado onde também mantinha seguimento com a sua médica obstetra assistente. Às 37 semanas de gestação, foi retirada a cerclage e o parto ocorreu por cesariana electiva, por opção da médica assistente desse mesmo hospital privado, com o consentimento da doente. O parto decorreu sem complicações ou intercorrências. O recém-nascido nasceu com 2705 grama e 47 centímetros de comprimento, com um Índice de Apgar 10 ao primeiro e quinto minutos, sem necessidade de reanimação. Não foi amamentado com leite materno e teve alta juntamente com a mãe, quatro dias após o parto.

A doente manteve seguimento em Consulta Externa de Hematologia do HSM, no âmbito da qual realizou os exames complementares de diagnóstico necessários, que determinaram a necessidade de novos ciclos de quimioterapia e radioterapia.

### 3. DISCUSSÃO

#### 3.1. Epidemiologia

O Linfoma não-Hodgkin (LNH) é a neoplasia hematopoiética maligna mais frequente, representando 4% de todos os diagnósticos de neoplasia maligna e 62.4% de todos os linfomas. Por sua vez, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) representa 30-58% de todos os LNH, com uma taxa de incidência, na Europa, de 3.8/100000 habitantes. A maioria dos LDGCB tem uma origem ganglionar, mas em menos de 40% dos casos, estes têm uma apresentação inicial extraganglionar, sendo esta apresentação mais comum no trato gastro intestinal, mediastino, testículos, sistema nervoso central, mama e osso <sup>3</sup>.

O Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino (LGCBPM), que representa cerca de 2.4% de todos os LNH, foi, até à mais recente classificação da Organização Mundial de Saúde, classificado como um subtipo de LDGCB. Actualmente, é considerado como uma entidade separada e independente e apresenta características distintas do LDGCB, partilhando mesmo algumas características com o Linfoma de Hodgkin (LH) <sup>3</sup>. Não há, até à data, factores de risco claramente associados ao LGCBPM <sup>4</sup>.

Ao contrário do que sucede com a generalidade dos LNH (que são mais comuns em homens com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos), o LGCBPM é mais comum em mulheres com uma idade média entre os 35 e os 37 anos no momento do diagnóstico, o que faz desta patologia uma entidade relevante no âmbito da Obstetrícia <sup>4 5</sup>.

O diagnóstico de uma neoplasia maligna durante a gravidez é um acontecimento raro (1 em cada 1000 gestações). Contudo, actualmente, assiste-se a uma mudança no que diz respeito à maternidade, levando as mulheres a terem filhos em idades cada vez mais tardias, algo que vai, provavelmente, tornar o diagnóstico de neoplasia maligna uma realidade mais comum no âmbito da gravidez <sup>1</sup>

Durante a gravidez, os linfomas são a quarta neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada, sendo o LH (incidência de 1/1000-6000 grávidas) mais prevalente do que o LNH (incidência de 0.8/100000 grávidas) <sup>3 6</sup>. Esta reduzida incidência do LNH na gravidez, quando comparada com aquela da população geral feminina ajustada para a idade, pode ser explicada pelo facto de a terapêutica hormonal se encontrar relacionada

com uma redução do risco de LNH, dado esse que sugere que a exposição durante a gravidez às hormonas sexuais femininas pode promover respostas imunológicas protectoras (linfócitos B saudáveis são regulados pelas hormonais sexuais) que favorecem a redução do risco de LNH durante a gravidez <sup>2 5</sup>.

### **3.2. Apresentação clínica**

O LGCBPM tem origem em células B do timo – órgão linfóide. Como tal, a apresentação clínica mais frequente é a de uma massa volumosa de crescimento rápido do mediastino anterior com expansão regional intra-torácica, condicionando sintomas compressivos <sup>5</sup>. A massa mediastínica (geralmente com diâmetro superior a 10 cm) apresenta frequentemente (em 70-80% dos casos) infiltração pulmonar, pleural, pericárdica e da parede torácica. Contudo, a metastização à distância, incluindo metastização para os gânglios supra-claviculares e envolvimento da medula óssea, é rara à apresentação <sup>4 5</sup>, algo que já não se verifica na recorrência da doença (rins, glândulas supra-renais, ovários e sistema nervoso central envolvidos frequentemente) <sup>4</sup>.

Os sintomas compressivos incluem o Síndrome da Veia Cava Superior (achado comum, com até 50% dos doentes a apresentarem alguma forma de compromisso da Veia Cava Superior durante a evolução da doença), dispneia, paralisia do nervo frénico, disfagia, rouquidão e edema mamário. A dispneia, para além de um sintoma compressivo causado pela compressão da via aérea, pode ser resultante do efeito de massa da massa mediastínica ou de derrame pleural ou pericárdico (presentes em um terço dos doentes no momento do diagnóstico) <sup>4 5</sup>.

A presença de sintomas sistémicos (sintomas B), como febre ou perda de peso, é rara, estando presente em menos de 20% dos doentes <sup>4</sup>.

Na gravidez, assiste-se, contudo, a um atraso no diagnóstico desta patologia, uma vez que alguns dos sintomas típicos do LGCBPM, como dispneia ou fadiga, podem ser inicialmente interpretados como alterações fisiológicas próprias da gravidez. Adicionalmente, é, muitas vezes, protelada a realização de exames de imagem para evitar a exposição fetal à radiação, algo que também contribui para este atraso diagnóstico <sup>2</sup>.

Este caso clínico ilustra uma apresentação de LGCBPM em que a dispneia (um dos sintomas mais comuns à apresentação <sup>5</sup>) não faz parte dos motivos que levaram a doente

a recorrer ao SU. A doente apresenta-se, assim, com toracalgia e tosse produtiva associada à típica massa mediastínica infiltrativa de grandes dimensões. A toracalgia pode ter como etiologia provável a compressão extrínseca tumoral dos nervos da pleura parietal ou a infiltração da parede torácica. Já a tosse produtiva pode ser explicada por infiltração pulmonar condicionando irritação brônquica com tosse produtiva reflexa. Estes dois sintomas – facilmente confundidos com uma infecção respiratória – associados à astenia e fadiga próprios da gravidez fazem deste caso um exemplo em que a gravidez pode ter mimetizado um sintoma grave e alarmante como a astenia e motivado um atraso diagnóstico, uma vez que o quadro clínico já tinha algum tempo de evolução. À semelhança do que é mais comum, a doente não apresentava sintomas B nem metastização à distância na apresentação clínica inicial.

### **3.3. Diagnóstico**

O diagnóstico do LGCBPM é feito com base em critérios clínicos (*vide* 3.2 Apresentação clínica), morfológicos e imunofenotípicos <sup>3 4</sup>, sendo que esta neoplasia partilha algumas características com o Linfoma de Hodgkin nodular esclerosante <sup>3 5</sup>.

Para o diagnóstico é necessário uma amostra de tecido da maior massa neoplásica que pode ser obtida por múltiplas técnicas <sup>3 4</sup>. Vários estudos vieram demonstrar a segurança e viabilidade da realização de biópsia (tanto por agulha fina como excisional) no âmbito da gravidez, inclusivamente nas semanas iniciais de gestação, pelo que a marcha diagnóstica é semelhante à da mulher não grávida <sup>2</sup>.

No que toca à morfologia, esta patologia caracteriza-se por uma proliferação difusa de grandes células B com citoplasma pálido associadas a um componente de esclerose e de fibrose intersticial, sendo que este grande componente de esclerose e fibrose pode resultar em biópsias não diagnósticas <sup>3 4 5</sup>. Podem também ser encontradas células com características muito semelhantes às células de Reed-Sternberg que são características do LH <sup>4</sup>.

Uma vez que o prognóstico e a abordagem terapêutica são distintos consoante a patologia diagnosticada, é importante fazer o diagnóstico diferencial com outras neoplasias hematopoiéticas (Tabela 1).

**Tabela 1** – Comparação das características clínicas LGCBPM, LDGCB e LH nodular esclerosante <sup>4</sup>.

Características	LGCBPM	LH nodular esclerosante	LDGCB
<b>Razão Mulheres/Homens</b>	3/1	1/1	1/1
<b>Idade Média</b>	35 anos	28 anos	55 anos
<b>Estadio I-II</b>	70-80 %	55 %	30 %
<b>Envolvimento Mediastínico</b>	Todos	80 %	20 %
<b>Envolvimento extra-ganglionar</b>	Incomum	Incomum	Comum
<b>Envolvimento da Medula Óssea</b>	2 %	3 %	10-15 %
<b>LDH elevada</b>	70-80 %	Raro	50 %
<b>Sintomas B</b>	< 20 %	40 %	50 %
<b>Doença Volumosa</b>	70-80 %	50 %	10-15 %

### 3.4. Estadiamento

O estadiamento permite definir a localização e extensão da doença, dá informações prognósticas e permite, ainda, avaliar a resposta ao tratamento e a progressão da doença, sendo, por isso, uma ferramenta universal da maior importância.

O estadiamento do LGCBPM é semelhante àquele usado para o LNH com envolvimento ganglionar. Assim, é necessário realizar uma **anamnese** detalhada (incluindo idade, sexo, presença de temperatura timpânica superior a 38.3°C, suores noturnos, perda de peso inexplicável superior a 10% do peso corporal no espaço de 6 meses, história pessoal ou familiar de neoplasias malignas), um **exame objectivo** completo (com especial atenção para o exame das cadeias ganglionares, fígado e baço, ainda que formalmente uma organomegália seja apenas definida por tomografia computadorizada <sup>7</sup>), bem como uma **avaliação analítica**, na qual se inclui hemograma completo, função renal, função hepática, lactato desidrogenase (LDH), ácido úrico, electroforese de proteínas e serologias para os vírus da Imunodeficiência Humana e Hepatites B (AgHBs, Ac anti-HBs Ac anti-HBc) e C<sup>2 3 5 6 7</sup>.

No que toca a **exames de imagem**, as guidelines da Sociedade Europeia de Oncologia Médica preconizam a realização de tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica. A telerradiografia de tórax já não é contemplada nas recomendações mais recentes, uma vez que é menos precisa do que a TC de tórax. A realização de

tomografia por emissão de positrões com recurso a TC (PET-TC) está indicada tanto para o estadiamento desta patologia como para avaliar a resposta terapêutica <sup>3 2 6 5 7</sup>.

Ainda que o **envolvimento da medula óssea** não seja comum na apresentação inicial, este deve ser estudado com recurso ao aspirado e à biópsia da medula óssea. Adicionalmente, deve ainda ser determinado o ***Performance Status*** e realizados testes para avaliar a **função cardíaca**, sendo que ambos serão importantes para a decisão terapêutica, uma vez que vários fármacos utilizados nos regimes de Quimioterapia são cardiotóxicos <sup>2 3 4 6 7</sup>.

Após a realização de toda esta avaliação clínica, analítica e imagiológica, o estadiamento é feito com base na Classificação de Ann Arbor (Tabela 2) <sup>2 3 4 6 7</sup>.

**Tabela 2** – Classificação de Ann Arbor <sup>3</sup>

<b>I</b>	Envolvimento de uma única região ganglionar ou envolvimento localizado de um órgão linfóide ou local extra-ganglionar.
<b>II</b>	Envolvimento de duas ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de um órgão linfóide ou local extra-ganglionar e de uma ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma.
<b>III</b>	Envolvimento de regiões ganglionares de ambos os lados do diafragma.
<b>IV</b>	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extra-ganglionares com ou sem envolvimento ganglionar.
<b>Modificadores</b>	
<b>A</b>	Sem sintomas B (perda de peso superior a 10 por cento do peso corporal nos últimos seis meses; febre inexplicada, persistente ou recorrente com temperaturas timpânicas superiores a 38.3°C durante o ultimo mês; suores nocturnos recorrentes no mês prévio ao estadiamento).
<b>B</b>	Com sintomas B.
<b>S</b>	Com envolvimento esplénico.
<b>X</b>	Presença de massa volumosa.

Nota: As amígdalas, o timo, anel de waldeyer e o baço são considerados como tecidos linfóides.

No âmbito da gravidez, vários dados mostram uma prevalência superior de subtipos de LNH mais agressivos: 48% das doentes diagnosticadas com LNH agressivos, 47% com LNH altamente agressivos e apenas 5% com LNH indolentes <sup>8 9</sup>. Para além disto, cerca de setenta por cento <sup>8</sup> de todas as doentes diagnosticadas com LNH (e cerca de 23% das

diagnosticadas com LDGCB <sup>9</sup>, não havendo dados específicos para o LGCBPM) encontram-se no estadio IV no momento da apresentação, sendo esta percentagem bastante diferente da que se verifica nas mulheres não grávidas na mesma faixa etária <sup>9</sup>.

A maior apresentação do LNH no estadio IV na gravidez pode dever-se a vários factores. Destes destacam-se um possível atraso no diagnóstico por sobreposição de sintomas entre o LNH e o próprio estado gravídico e por evicção da realização de exames complementares diagnósticos (vide 3.2 Apresentação Clínica) <sup>2 9</sup>. Outra explicação possível é que o LNH no contexto da gravidez possa ser mais agressivo como resultado da reduzida imunidade celular própria da gestação <sup>10</sup>, bem como resultado das altas concentrações de hormonas como a progesterona e estradiol que condicionam uma redução das imunidades inata e passiva <sup>9</sup>.

O caso clínico apresentado ilustra o diagnóstico, no segundo trimestre de gestação, de um linfoma agressivo mas que se apresenta no estadio II. Os dados da literatura apontam, ao contrário do que se verificou neste caso, para que a maioria das doentes diagnosticadas com LNH na gravidez se apresentam num estadio mais avançado (IV). No entanto, estes dados não são relativos ao LGCBPM em particular pelo que não é certo se o caso clínico em estudo representa uma minoria das apresentações clínicas ou se o LGCBPM constitui uma excepção a este agravamento do estadio no contexto de uma gravidez.

Uma outra particularidade do LNH na gravidez é o envolvimento significativamente maior dos órgãos reprodutores, sendo esta associação mais marcada para o Linfoma de Burkitt <sup>9</sup>, mas estando presente em todos os tipos de LNH. Tal pode dever-se à sobre expressão ou excesso de activação de receptores para as hormonas sexuais femininas nos linfócitos B malignos, resultando em tropismo destas células para os órgãos reprodutores <sup>9</sup>.

Para efeitos prognósticos, é recomendado o cálculo de Índice de Prognóstico Internacional (IPI) bem como o Índice de Prognóstico Internacional ajustado à idade (Tabelas 3 e 4) <sup>2 3 4 6 7</sup>. Contudo, no caso do LGCBPM, a aplicação destes índices é limitada pela distribuição etária da doença limitada a faixas etárias mais baixas e pelo facto de ser uma doença limitada ao mediastino, na maioria dos casos <sup>3</sup>.



**Tabela 3** – Índice de Prognóstico Internacional <sup>3</sup>.

<b>Índice de Prognóstico Internacional (IPI)</b>	
Factores de Risco	Idade > 60 anos
	Elevação da LDH sérica
	Estádios III-IV
	<i>Performance Status</i> 2-4
	Envolvimento extra-ganglionar > 1 local
Categorias de Risco	Baixo 0-1
	Intermédio- baixo 2
	Intermédio-alto 3
	Alto 4-5

**Tabela 4** – Índice de Prognóstico Internacional ajustado à idade <sup>3</sup>.

<b>Índice de Prognóstico Internacional (IPI) ajustado à idade</b>	
Factores de Risco	Elevação da LDH sérica
	Estádios III-IV
	<i>Performance Status</i> 2-4
Categorias de Risco	Baixo 0
	Intermédio- baixo 1
	Intermédio-alto 2
	Alto 3

Considerando a idade jovem da grávida (31 anos), torna-se mais correcta a aplicação do IPI ajustado à idade. A doente apresenta elevação da LDH sérica (876 U/L) e doença em estadio II, pontuando um ponto por ambos os parâmetros. Na avaliação da doente não foi realizado o *Performance Status*, pelo que não é possível saber a pontuação atribuída a este factor de risco. Assim, o IPI ajustado à idade encontra-se, no mínimo, na categoria de risco intermédio-baixo, algo que demonstra um prognóstico relativamente favorável.

#### **3.4.1. Meios Complementares de Diagnóstico na Gravidez**

No contexto de uma gravidez, há sempre uma grande preocupação com a realização de exames de imagiologia essenciais para o estadiamento e consequente exposição fetal à radiação. Contudo, o atraso no diagnóstico da patologia pode ter grandes implicações ao

nível do prognóstico e da abordagem terapêutica possível, pelo que os sintomas suspeitos devem ser prontamente investigados, pesando sempre riscos e benefícios.

Como já referido previamente, **análises sanguíneas** e **biópsias** (tanto excisionais como com agulha fina) não trazem qualquer risco para a gestação <sup>1 2 11</sup>.

No que toca aos exames de imagem, na gravidez é sempre preferível a utilização de exames como a **ecografia** ou a **RM**, visto que estes estão associadas a um risco mínimo ou mesmo nulo uma vez que não utilizam radiação ionizante <sup>1 11</sup>.

A radiação ionizante está tipicamente associada a efeitos adversos muito relevantes e alarmantes no contexto de uma gravidez, dos quais se destacam aborto, malformações fetais, atraso mental e carcinogénese <sup>1 11</sup>. Contudo, é preciso notar e dar a conhecer à grávida que o risco da radiação ionizante para o feto depende três aspectos essenciais: idade gestacional materna, parte do corpo materno exposto à radiação e a dose fetal de radiação estimada <sup>12</sup>.

No que toca à idade gestacional materna, é preciso considerar os três trimestres da gravidez. No primeiro trimestre, a taxa de crescimento fetal é muito acelerada, sendo que se acredita que o efeito da radiação na gestação precoce é “tudo ou nada”. No segundo trimestre, a taxa de crescimento fetal abranda ligeiramente ainda que os principais órgãos e sistemas se comecem a diferenciar neste período, sendo que a incidência de malformações congénitas é dose-dependente. No terceiro trimestre de gestação, a exposição a radiação ionizante pode causar depleção de algumas populações de células (apenas para doses extremamente altas, com valores muito diferentes dos utilizados nos vários exames de imagiologia), sem qualquer efeito na organogénese <sup>12</sup>.

Considerando a dose fetal de radiação estimada, de acordo com estudos recentes, a grande maioria dos métodos de imagem actuais que utiliza radiação ionizante tem uma dose fetal de radiação estimada inferior a 50 mGy (Tabela 5) e não se encontra associada a efeitos adversos significativos em nenhum trimestre da gravidez, sobretudo após o término da organogénese fetal <sup>1 11</sup>. Ainda assim, a realização de TC (sobretudo com recurso a gadolínio) e de PET-TC devem ser evitadas sempre que possível, havendo ainda dados minoritários na literatura que afirmam que estes exames não são totalmente seguros <sup>8</sup>. A grande excepção, para qual a grávida e o casal devem ser alertados, reside no facto de a exposição uterina a uma dose de radiação de apenas 10 mGy ser suficiente para aumentar o risco de neoplasias malignas na infância (em particular Leucemias), sendo que esta

situação ocorre em 2-4/1000 gestações. Contrariamente ao que se verifica para a dose de 50 mGy, a exposição fetal a doses de radiação compreendidas entre os 100 e os 200 mGy já se encontra associada a malformações fetais, bem como a compromisso do desenvolvimento intelectual <sup>1 11</sup>.

**Tabela 5** – Dose fetal de radiação estimada dos principais exames de imagem, considerando a parte do corpo materno onde são aplicados <sup>1 8</sup>.

EXAME DE IMAGEM	DOSE FETAL DE RADIAÇÃO ESTIMADA (mGy)	
Teless radiografia dos membros	0.01	
Teless radiografia de Tórax	<0.1	
Teless radiografia de Abdómen (2 incidências)	0.2	
Mamografia	0.2	
TC Crânio-encefálica	<0.5	Evitar sempre que possível.
TC Torácica	<1	
TC Abdominal/Pélvica	26	
PET-TC	10-40	

No que toca à segurança de exames de Medicina Nuclear (nos quais se inclui a tomografia por emissão de positrões com recurso a tomografia computadorizada - **PET-TC com <sup>18</sup>F-FDG**) em mulheres grávidas, esta é uma área no âmbito da qual ainda não foram realizados muitos estudos, sendo que ainda existe uma grande falta de dados precisos sobre a dose real de radiação a que o feto é exposto durante a realização deste exame de imagem <sup>13</sup>. O <sup>18</sup>F-FDG consegue atravessar a placenta <sup>13</sup> (comprovado pela presença deste composto dentro do útero gravídico em vários exames realizados) mas, apesar disso, não há nenhum dado que aponte para que este seja tóxico para o feto, tanto em humanos como em primatas <sup>13</sup>. Em vários estudos realizados, foi feito o cálculo da dose de radiação fetal, concluindo-se que a dose se encontrava abaixo do valor prejudicial para o feto (valores na bibliografia oscilantes entre 1.1 e 40 mGy ao longo dos vários trimestres da gravidez <sup>13</sup>). Mais ainda, as mulheres estudadas tiveram partos dos quais nasceram recém-nascidos saudáveis e sem quaisquer alterações atribuíveis aos efeitos nocivos da radiação <sup>12 13</sup>.

Contudo, pela falta de dados e estudos, ainda não é possível atestar a segurança em relação à realização deste exame durante a gestação.

Tendo em conta todos os dados apresentados, a realização dos exames complementares de diagnóstico cruciais ao diagnóstico do LGCBPM no decorrer na gravidez é, aparentemente, segura tanto para a mãe como para o feto, ainda que deva ser dada preferência à realização de exames que não utilizem radiação ionizante. Assim, e devendo ser pesados riscos e benefícios, quando a realização de um destes é imprescindível e apresenta claro benefício tanto para a saúde materna como fetal, devem ser tomadas medidas com vista à redução da dose de radiação à qual o feto é exposto, tais como protecção do abdómen e região pélvica maternos <sup>11</sup>. Se realizada uma PET-TC com <sup>18</sup>F-FDG, podem ser consideradas medidas adicionais para tentar minimizar o nível de radiação a que o feto é exposto, nas quais se incluem hidratação oral adequada, infusão endovenosa de solução salina (a não ser que exista alguma co morbilidade que a contraindique), bem como diurese forçada com recurso a Furosemida endovenosa (a não ser, também, que exista alguma co morbilidade que a contraindique) cerca de 15 minutos após a realização do exame <sup>13</sup> e algaliação peri-procedimento <sup>12</sup>. Também a administração de uma dose mais reduzida de <sup>18</sup>F-FDG e a não utilização de PET-TC (utilização apenas de PET com uma fonte de <sup>68</sup>Ge para correcção de atenuação) <sup>13</sup>.

A marcha diagnóstica realizada para o diagnóstico do LGCBPM durante o segundo trimestre da gravidez no caso clínico em estudo foi, em muitas partes, semelhante à da mulher não grávida, ainda que sejam notórias algumas diferenças. A doente foi submetida a análises sanguíneas e biópsia (excisional ou por agulha fina), sendo ambos os procedimentos considerados seguros pelos dados existentes na literatura. Relativamente a exames de imagem, a doente foi inicialmente submetida a uma telerradiografia do tórax (exame que levantou a suspeita diagnóstica inicial). Ainda que este exame complementar de diagnóstico não se encontre nas recomendações actuais da Sociedade Europeia de Oncologia, é considerado seguro em virtude da baixa dose de radiação a que o feto é exposto (Tabela 5) e foi realizado com vista ao esclarecimento da sintomatologia da doente, antes da suspeita do diagnóstico do LGCBPM. A doente foi, também, submetida a uma RM abdomino-pélvica, exame inócuo para o feto uma vez que não utiliza radiação ionizante. Talvez tenha sido este o motivo que levou à escolha da RM como meio para estadiar o abdómen e a pélvis da grávida, ainda que o nível de radiação ionizante a que o feto é exposto com a realização da TC abdomino-pélvica seja inferior ao prejudicial. Esta

abordagem diagnóstica encontra-se em conformidade com os dados da literatura que sugerem que este meio complementar de diagnóstico deve ser evitado sempre que possível na mulher grávida, só devendo ser usado se imprescindível – algo que não se verificou no caso em estudo uma vez que o estadiamento foi possível com a RM. Foi também realizada uma TC cervical e torácica para o estadiamento. Este exame já utiliza radiação ionizante, mas, uma vez que é realizado em uma área longe do útero gravídico e com este protegido, a dose de radiação ionizante a que o feto é exposto é mínima (Tabela 5). O recém-nascido nasceu sem malformações aparentes - desfecho em conformidade com os referidos na bibliografia.

Após reunião multidisciplinar, optou-se pela não realização da PET-TC com  $^{18}\text{F}$ -FDG durante a gestação, decisão que poderá ter sido motivada pela falta de dados e estudos precisos sobre a segurança deste meio complementar de diagnóstico para o feto ou pelo facto de o estadiamento se encontrar completo pelos exames previamente referidos, não tendo a PET-TC sido considerada imprescindível (ainda que seja parte das recomendações da Sociedade Europeia de Oncologia).

### 3.5. Abordagem Terapêutica

O tratamento de primeira linha para o LGCBPM é de extrema importância, algo que é suportado pelo facto de a terapêutica de resgate ter uma eficácia bastante limitada nesta patologia <sup>4</sup>. Assim, a cura com a terapêutica de primeira linha é o grande objectivo.

Actualmente, os esquemas terapêuticos de quimioterapia disponíveis e aprovados para o tratamento de LGCBPM são a combinação de rituximab com ciclofosfamida, doxirrubicina, vincristina e prednisolona (**R-CHOP**) – o esquema de tratamento utilizado no caso clínico em estudo -, a combinação de metotrexato, doxirrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e bleomicina (**MACOP-B**) com rituximab, a combinação de etoposido, doxirrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e bleomicina (**VACOP-B**) com rituximab, bem como esquemas terapêuticos mais agressivos como a combinação dose ajustada de etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxirrubicina e rituximab (**DA-EPOCH-R**) <sup>3</sup>

As recomendações europeias indicam também a necessidade de radioterapia mediastínica de consolidação, em doentes que responderam ao tratamento com as doses standard de

R-CHOP e MACOP-B. No que toca aos esquemas terapêuticos DA-EPOCH-R e R-CHOP, são necessários ainda mais estudos e dados para poder garantir a segurança da omissão da radioterapia de consolidação <sup>3</sup>.

### **3.5.1. Particularidades Terapêuticas na gravidez**

A abordagem terapêutica do LGCBBPM durante a gravidez é um assunto complexo e representa um desafio para os médicos e para as grávidas, sobretudo porque é uma população para a qual não há recomendações definidas, uma vez que os estudos realizados nesta população são escassos <sup>14</sup>.

No que diz respeito à gravidez e às alterações fisiológicas que este estado induz na mulher grávida, há que ter em conta que, uma vez que os agentes citotóxicos têm baixo peso molecular, muitos deles são capazes de atravessar a placenta. Mais ainda, o volume plasmático e a depuração renal de substâncias aumentados podem levar a reduções na concentração do fármaco no organismo materno, sendo que esta temática não se encontra ainda muito estudada <sup>15</sup>.

O tratamento tem como objectivo a obtenção de uma resposta metabólica completa para a mãe, sem quaisquer efeitos adversos para o feto. Assim, a abordagem terapêutica varia tanto com a agressividade do linfoma diagnosticado como com a idade gestacional (Tabela 6) <sup>14 16</sup>.

No que diz respeito à idade gestacional, torna-se necessário considerar os três trimestres da gravidez. No primeiro trimestre, a administração de regimes de quimioterapia correlaciona-se com o aumento de aborto espontâneo, morte fetal e malformações major (10-20% - mais marcadas entre as semanas 2 e 8 de gestação, ainda que órgãos como os olhos, genitais, sistema hematopoiético e sistema nervoso central continuem a ser afectados pela quimioterapia após esta janela temporal, regredindo este risco significativamente após a 14<sup>a</sup> semana de gestação) <sup>15</sup>. Nos segundo e terceiro trimestres, o problema já não reside nas malformações major mas sim no risco de morte fetal ou neonatal, restrição de crescimento intra-uterino, parto pré-termo e baixo peso à nascença <sup>15</sup>.

Relativamente ao regime de quimioterapia R-CHOP, um dos mais usados no tratamento LGCBBPM, este não mostrou qualquer aumento de malformações major quando

administrado durante o primeiro trimestre de gravidez. Apenas se verificou uma depleção transitória da contagem de células B fetais com a administração de Rituximab, que foi rapidamente revertida e que não acarretou quaisquer efeitos deletérios a longo prazo. Contudo, pela falta de estudos, é preferível a não administração destes regimes durante o primeiro trimestre da gravidez, ainda que o Rituximab pareça seguro em qualquer um dos trimestres da gestação<sup>17</sup>. Já no que toca aos segundo e terceiro trimestre da gravidez, este regime R-CHOP revelou-se seguro<sup>14 15 16 17</sup>. No primeiro trimestre, há relatos de abortos espontâneos após a administração de 6-Mercaptopurina, pelo que os fármacos anti-metabolitos também devem ser evitados neste período da gestação<sup>17</sup>.

Para além das malformações major e das complicações já referidas, há outras preocupações referidas na literatura sobre os efeitos a longo prazo que possam advir da exposição à quimioterapia durante a gestação, ainda que a obtenção de dados sobre as mesmas seja dificultada tanto pela raridade de casos como pela dificuldade em realizar um seguimento a longo prazo destes indivíduos<sup>12 14</sup>. Destes efeitos a longo prazo fazem parte o desenvolvimento físico, neurológico e psicológico, bem como o desenvolvimento dos caracteres sexuais, a preservação da fertilidade e o possível risco aumentado de neoplasias malignas futuras<sup>15</sup>. Um estudo que fez o seguimento de 84 crianças filhas de mães que sofreram de neoplasias hematológicas malignas no decorrer da gravidez (29 das quais com Linfoma Não Hodgkin), relevou que estes indivíduos tiveram um desenvolvimento neurológico, físico e psicológico a longo prazo sem alterações, bem como um desenvolvimento apropriado para o sexo e a idade dos caracteres sexuais secundários e preservação da fertilidade<sup>12 15</sup>. No que toca ao desenvolvimento de neoplasias malignas nas primeiras décadas de vida, sabe-se actualmente que o risco não é superior ao existente para a população em geral<sup>18 19 20</sup>.

Em resumo, os regimes de quimioterapia devem ser evitados no primeiro trimestre da gravidez e, se tal não for possível em virtude de um linfoma extremamente agressivo, a família deve poder decidir pela interrupção médica da gravidez. Caso o casal seja prontamente contra a interrupção da gravidez e não a considere de todo como uma opção, deve optar-se por um regime de quimioterapia com um único agente farmacológico (antraciclina, a título de exemplo, uma vez que é um dos fármacos menos teratogénicos), com instituição do regime terapêutico padronizado no decorrer dos segundo e terceiro trimestres da gravidez<sup>1 15 21</sup>.

**Tabela 6** – Abordagem terapêutica <sup>14 15</sup>.

<b>LINFOMA INDOLENTE</b>	
Tratamento pode ser adiado até ao fim do primeiro trimestre/parto (dependendo dos autores)	
<b>LINFOMA AGRESSIVO</b>	
<b>1º Trimestre</b>	Recomendação para Interrupção voluntária da gravidez + Início de esquema terapêutico padrão
<b>2º e 3º Trimestres</b>	Regime terapêutico semelhante à mulher não grávida (vide 3.5)

Os regimes de Quimioterapia têm, tanto na mulher grávida como na não grávida, múltiplos efeitos adversos, dos quais fazem parte náuseas, vômitos, reacções alérgicas e mielossupressão com neutropenia e subsequente aumento do risco infeccioso <sup>14 21 22</sup>. Uma vez que estes efeitos adversos surjam, é necessário saber que estratégias terapêuticas e fármacos podem ser administrados na gravidez de forma a conseguir atenuá-los. Assim, os anti-eméticos Ondansetron e Metoclopramida são ambos considerados seguros <sup>23 24</sup>, bem como os anti-histamínicos, fármacos muito úteis no controlo de possíveis reacções alérgicas <sup>22</sup>. Considerando o risco infeccioso aumentado nestas doentes, pode ser necessária a administração de antibioterapia, pelo que se torna relevante saber que, no contexto de uma gravidez, se devem evitar aminoglicosídeos, quinolonas (artropatia), Trimetopim e tetraciclina e podem usar-se com segurança macrólidos, cefalosporinas, Metronidazol e Penicilina <sup>17 22</sup>. Uma vez que pode surgir neutropénia, pode tornar-se relevante a administração de factores estimulantes das colónias de granulócitos, sendo a sua administração segura e isenta de riscos, à semelhança do que sucede com a administração de Eritropoietina <sup>25</sup>. Para o controlo da dor, o Paracetamol tem-se mostrado como seguro durante toda a gravidez <sup>17</sup>. Para o mesmo efeito, os Anti-inflamatórios não Esteróides também não são considerados teratogénicos, ainda que, pela sua acção sob as prostaglandinas, estejam associados, no decorrer do terceiro trimestre de gestação, a encerramento prematuro do canal arterial e trabalho de parto prolongado, devendo ser evitados neste período <sup>17</sup>.

No caso clínico apresentado, a grávida foi submetida a quatro ciclos de tratamento com o esquema R-CHOP em doses *standard*. Tal abordagem terapêutica encontra-se em concordância com os dados da literatura: uma vez que se trata de um linfoma agressivo (LGC BPM em estadio II) e que a doente se encontra no segundo trimestre de gestação, o esquema terapêutico foi semelhante ao instituído na mulher não grávida. Também o facto



de não se ter verificado restrição de crescimento fetal ou morte fetal e de o recém-nascido não apresentar malformações está em concordância com os dados recolhidos. A doente apresentava, às 24 semanas e 2 dias, suspeita de incompetência cervico-ístmica (colo uterino com 10 milímetros) pelo que foi submetida a cerclage. Contudo, e ainda que o parto pré-termo seja um risco possível do tratamento com quimioterapia no segundo trimestre da gravidez, a necessidade de cerclage foi prévia à instituição da terapêutica, não sendo possível assumir nenhuma relação de causa-efeito entre os dois acontecimentos.

A doente não sofreu de quaisquer efeitos adversos significativos do regime de quimioterapia (náuseas, mielossupressão, entre outros) pelo que não necessitou de qualquer medicação de suporte para reverter esta sintomatologia. Por persistência de sintomatologia incapacitante (tosse produtiva), foi medicada com dois fármacos (cetirizina e dipropionato de beclometasona). A cetirizina é um fármaco anti-histamínico, pelo que é seguro durante a gestação, tal como referido previamente. No que diz respeito ao dipropionato de beclometasona, este fármaco também é considerado seguro em todos os trimestres da gravidez desde que administrado em doses inferiores a 1000µ por dia, não estando associado a quaisquer malformações fetais <sup>26</sup>, algo que também se verificou no caso em estudo.

A radioterapia durante a gravidez também possui, à semelhança da quimioterapia, múltiplas particularidades. Apesar disto, é conhecimento geral e aceite que neoplasias malignas localizadas longe da região pélvica podem ser tratadas com recurso à radioterapia <sup>27</sup>, ainda que seja preciso um planeamento meticoloso e alguns cuidados. Uma vez que a radiação a que o feto é exposto depende da dispersão interna da mesma, bem como da radiação que extravasa da cabeça do tubo do acelerador linear e da dispersão a partir do colimador e dos blocos, a protecção por blindagem da grávida deve ser sempre tida em conta <sup>1 27 28</sup>.

Ainda que seja sempre necessária a previsão precisa da radiação a que o feto estará sujeito por um médico especialista para que a família possa tomar uma decisão informada, sabe-se actualmente que, à partida e com os devidos cuidados previamente referidos, uma neoplasia maligna com a localização como a da doente (mediastino anterior) pode ser tratado com radioterapia sem que a gravidez constitua uma contra-indicação para esta abordagem terapêutica <sup>27</sup>.

No caso clínico apresentado a doente não foi submetida a radioterapia, pelo que não é possível confirmar os dados recolhidos.

### **3.6. Risco Trombótico na gravidez com neoplasia hematológica maligna**

A gravidez, por si só isoladamente, traduz-se num aumento do risco de tromboembolismo venoso (TV) de cerca de quatro a cinco vezes em relação à mulher não grávida, sendo este mesmo risco aproximadamente vinte vezes superior no pós-parto <sup>8 22</sup>.

As neoplasias malignas ginecológicas e hematológicas em mulheres grávidas aumentam significativamente o risco de TV <sup>8</sup>, situação esta que já não se verifica em neoplasias malignas do cérebro, tiróide ou melanoma, a título de exemplo.

Os mecanismos parecem ser múltiplos e inerentes tanto à gravidez como à neoplasia maligna em desenvolvimento. Nestes estão contemplados a expressão de proteínas pró-coagulantes nas células tumorais, a adesão de células tumorais ao endotélio, bem como a libertação de micropartículas originadas de células tumorais, monócitos, plaquetas, células endoteliais e trofoblasto que parecem ter um papel na inflamação, trombose e dano vascular generalizado <sup>8 22</sup>.

O estado hipercoagulável resultante do sinergismo entre a gravidez e a neoplasia maligna pode levar a trombose dos vasos placentários, restrição do crescimento fetal, morte fetal, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e aumento do risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar maternos <sup>8 22</sup>.

Todas estas evidências apontam para um possível benefício da profilaxia do TV em grávidas com neoplasias malignas (sobretudo ginecológicas e hematológicas), ainda que não existam muitos estudos feitos nesta área nem, mais uma vez, recomendações bem definidas <sup>22</sup>.

No caso clínico apresentado, a doente não realizou profilaxia da TV, não se tendo verificado, contudo, nenhum episódio de trombose. A não ocorrência de qualquer episódio de trombose não exclui, no entanto, a existência do risco aumentado referido previamente. A não instituição de terapêutica farmacológica com vista à profilaxia da TV pode estar relacionada com a falta de recomendações bem definidas, salientando-se a necessidade de alterar esta situação.

### 3.7. Parto

Uma vez que a ocorrência do Linfoma não Hodgkin no decorrer da gravidez é um acontecimento raro, há ainda pouca informação (sendo a informação que há por vezes contraditória entre diversos autores) e recomendações bem definidas para o parto e cuidados a ter no momento do mesmo.

No âmbito da gravidez, a instituição de quimioterapia deve ser atrasada até ao momento do parto caso tal seja possível. Nesta situação, o parto deve ser programado para ocorrer entre as 35 e 37 semanas de gestação, preferencialmente, o mais perto possível do termo<sup>17 29</sup>. Tal preferência sobre tentar que a gravidez se prolongue o mais possível até ao termo prende-se com o facto de que a prematuridade é o factor que mais se relaciona com atrasos no desenvolvimento cognitivo<sup>10</sup>.

No entanto, nem sempre é possível atrasar o início dos ciclos de Quimioterapia até ao pós-parto, em particular no diagnóstico de LGCBPM que tem, habitualmente, uma apresentação histológica agressiva, tal como se verificou no caso clínico em análise. Nestes casos, preconiza-se a existência de um intervalo temporal médio de duas a três semanas entre o fim do último ciclo terapêutico e o momento do parto<sup>2</sup>. Tal deve ser feito para permitir uma recuperação da medula óssea<sup>15</sup>. Outro motivo pelo qual é útil a existência deste intervalo de tempo prende-se com o facto de os recém-nascidos, sobretudo os prematuros, possuírem uma reduzida capacidade de metabolização e excreção dos fármacos usados durante a quimioterapia. Assim sendo, este intervalo de duas a três semanas permite que seja a placenta a fazer esta eliminação e metabolismo, permitindo que o recém-nascido não nasça com níveis plasmáticos elevados destes mesmos fármacos<sup>15</sup>. O parto deve, portanto, ser induzido ou realizada uma cesariana (apenas se alguma situação obstétrica semelhante à de qualquer grávida obrigar à escolha da cesariana) o mais perto possível do termo no momento em que as contagens de células maternas se encontrem normalizadas<sup>17</sup>. No caso clínico em estudo, à semelhança do que se encontra preconizado, o parto ocorreu mais de três semanas após o último ciclo (19/2/2018), às 37 semanas de gestação, pelo que o parto foi de termo. Contudo, a médica assistente optou pela realização de uma cesariana sem que houvesse clara indicação obstétrica para tal, algo que é oposto às recomendações actuais.

Após o parto, a placenta deve ser observada tanto macro como microscopicamente, procurando-se a existência de doença metastática, visto que, caso este envolvimento se verifique, deve fazer-se um seguimento rigoroso do recém-nascido para excluir que este também tenha sido afectado <sup>2 11</sup>.

Ainda que existam poucos estudos e, consequentemente, pouca informação relativamente à amamentação, sabe-se que os agentes de quimioterapia têm excreção no leite materno, podendo atingir concentrações elevadas no mesmo. Assim sendo, a amamentação está contra-indicada em mães recentemente tratadas com regimes quimioterápicos <sup>1 11 15 17</sup>. A grávida do caso clínico em estudo, à semelhança das recomendações, não amamentou o recém-nascido.

No que diz respeito a uma nova gravidez, estudos sugerem um intervalo temporal de dois anos entre o término da terapêutica para o LNH e a concepção de uma nova gravidez <sup>11 21</sup>. Tal deve-se ao facto de o risco de recidiva ser, na população em geral, maior durante os primeiros dois anos e não devido ao facto de a gravidez poder aumentar este risco de recidiva <sup>21</sup>.

### **3.8. Complicações Materno-Fetais**

O diagnóstico de uma neoplasia maligna bem como a sua abordagem tanto diagnóstica como terapêutica pode ter implicações tanto para a mãe como para o feto e futuro recém-nascido.

No que diz respeito aos *outcomes* maternos, a gravidez por si só não parece estar associada a um pior prognóstico da mãe no que toca à neoplasia maligna <sup>17</sup>. Na grande maioria das neoplasias malignas, a agressividade da patologia é semelhante em grávidas e não grávidas <sup>30</sup>. A excepção a esta afirmação é o caso específico dos LNH, os quais tendem a apresentar uma histologia mais agressiva e um estadio mais avançado na mulher grávida <sup>17</sup>. Assim, para além da histologia mais agressiva, do possível atraso diagnóstico desta patologia já referido previamente bem como da dificuldade em realizar exames complementares diagnósticos nesta população, mais nenhuma variável afecta negativamente o prognóstico da mulher grávida quando comparado com a não grávida. Estes factores, e não a gravidez por si só, podem, então, contribuir para a mortalidade materna mais elevada na população de grávidas quando comparadas com as não grávidas

<sup>10</sup>, ainda que haja estudos a referir uma taxa de mortalidade semelhante entre os dois grupos de mulheres <sup>17</sup>.

O momento do parto parece ter algumas alterações na mulher grávida diagnosticada com LNH e muitas vezes tratada com recurso a quimioterapia durante a gestação. No entanto, considerando a raridade do diagnóstico de LNH (e de LGCBPM) na gravidez, existem ainda poucos dados nesta área, sendo estes muitas vezes contraditórios entre si. Das possíveis complicações destacam-se a indução do trabalho de parto e, por vezes, a necessidade de realização de cesariana <sup>29</sup>, sendo que estudos recentes têm cada vez mais vindo a mostrar que estes eventos são semelhantes nas mulheres que receberam quimioterapia durante a gestação e nas que não receberam <sup>10 29</sup>. No que diz respeito ao parto pré-termo, esta complicação está aumentada nas grávidas diagnosticadas com uma neoplasia maligna (nas quais se inclui o LGCBPM), sendo o risco ainda superior caso a grávida tenha sido tratada com recurso a quimioterapia <sup>10 16 18 20 21 29</sup>. Os mecanismos pelos quais tal acontece ainda não estão bem definidos mas parece haver lesão das membranas amniótica e coriônica pela Quimioterapia, bem como uma activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal pelo stress inerente ao diagnóstico da neoplasia maligna <sup>18 10</sup>. A grávida apresentava, às 24 semanas e 3 dias, um colo uterino com 10 mm de comprimento (factor de risco para parto pré-termo), razão pela qual foi submetida a uma Cerclage de McDonald. Este achado ocorreu, tal como já referido previamente, antes do início do tratamento com o regime R-CHOP, não tendo qualquer relação com a terapêutica com quimioterapia. Um factor etiológico pode, neste caso, ser a activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal mas este é um tema ainda pouco estudado, pelo que outros factores poderão contribuir para o parto pré-termo no contexto de uma neoplasia diagnosticada na gravidez.

Vários dados da literatura relatam, também, uma incidência aumentada de pré-eclâmpsia nesta população de grávidas. A explicação para este facto ainda não é consensual, mas aponta-se um papel etiológico tanto para a disfunção endotelial como para a expressão de receptores hormonais em células malignas de alguns tipos de LNH <sup>10 29</sup>.

No que toca à restrição de crescimento fetal, os dados da bibliografia são divergentes <sup>1 10 22 29</sup>. O recém-nascido do caso clínico em estudo nasceu com 2705 grama (em concordância com os resultados da última ecografia obstétrica realizada que mostrava fluxometria da circulação fetal sem alterações e estimava um peso fetal no Percentil 40)

pelo que, ainda que este seja um dado isolado e não possa ser valorizado por si só, aponta no sentido da não ocorrência de restrição de crescimento fetal.

Já no que diz respeito à morte fetal, considera-se que há um aumento na sua incidência, sendo que ainda não é possível atribuir este facto à neoplasia maligna em si ou aos efeitos da terapêutica com regimes de quimioterapia <sup>1 10</sup>.

A incidência mais elevada de infecções pós-parto nas mulheres diagnosticadas com LNH durante a gravidez ainda necessita de mais estudos que permitam confirmar este dado, ainda que esta maior incidência possa ser explicada pela redução da imunidade materna, em parte devido à medicação com fármacos imunossupressores <sup>10</sup>.

Ao nascimento, não houve aumento na taxa de incidência de malformações minor ou major nos recém-nascidos filhos de mães diagnosticadas e/ou tratadas para uma neoplasia maligna no decurso da gravidez <sup>10 11</sup>. O caso clínico em estudo corrobora a não incidência de malformações minor ou major em mães diagnósticos e/ou tratadas para uma neoplasia maligna na gravidez.

### **3.9. Seguimento**

Após o tratamento para o LGCBPM estar completo, os doentes devem ser seguidos em consultas com uma periodicidade de dois meses durante o primeiro ano, aumentando a periodicidade para quatro meses durante os quatro anos seguintes.

Cerca de seis semanas após o término do último ciclo de Quimioterapia (intervalo que reduz os resultados falsos positivos), os doentes devem ser avaliados com recurso à PET-TC com <sup>18</sup>F-FDG, um exame de imagem com um excelente valor preditivo negativo <sup>3</sup>. Após o estabelecimento de uma remissão completa da doença, a realização de TC ou de PET-TC de rotina não está aconselhada <sup>2 3 5</sup>.

Não há dados específicos sobre se o seguimento da mulher tratada para o LGCBPM durante a gravidez deve ser distinto da restante população. A grávida manteve, posteriormente, seguimento em Hematologia, estando, inclusivamente, planeada a realização de PET-TC com <sup>18</sup>F-FDG para apurar a existência ou não de remissão completa da doença e a estratégia terapêutica a seguir.

### 3.10. Conclusão/Comentário Final

O caso clínico apresentado neste trabalho constitui um exemplo de um acontecimento raro no decorrer de uma gravidez <sup>1</sup>, sendo que existem poucos casos publicados que ilustrem o diagnóstico de um LGCBPM na gravidez. Conforme foi referido na discussão, este caso tem muitas semelhanças com os dados recolhidos a partir da literatura mas não deixa de ter algumas particularidades (marcha diagnóstica e estadiamento dos quais não fez parte a realização de PET-TC e a apresentação no estadio II).

Os dados e a informação relativos ao diagnóstico de um LNH (e ainda mais do LGCBPM) durante a gestação são muito reduzidos e insuficientes e, na grande maioria, proveniente de pequenos estudos retrospectivos. Assim sendo, é evidente a necessidade de estudos retrospectivos de maior porte e de estudos prospectivos, ainda que a população de grávidas seja uma população em que os dilemas éticos são um grande entrave à realização destes estudos <sup>2</sup>.

Torna-se necessário clarificar as características clínicas desta neoplasia maligna diagnosticada na gravidez, qual o efeito que a gravidez tem ou não sobre o estadio da doença e, sobretudo, definir uma marcha diagnóstica com recomendações claras sobre quais os exames complementares de diagnóstico que são efectivamente seguros para o feto (com grande destaque para a segurança ou não da PET-TC). Também o efeito que o LGCBPM e que a terapêutica instituída para o mesmo tem sobre certos *outcomes* materno-fetais (como a restrição de crescimento fetal) não está claramente definido. Assim, esta é uma área que ainda carece de muitos estudos e investigação, sendo estes necessários a um diagnóstico mais atempado e melhor desta patologia no contexto da gravidez e a um melhor tratamento destas mulheres, algo que se traduzirá em melhores *outcomes* materno-fetais.

#### 4. AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha orientadora, a Dra. Cláudia Araújo, pelo apoio e orientação ao longo deste projecto, tendo a sua disponibilidade sido crucial em todas as etapas do mesmo.

À minha família, sobretudo aos meus pais e irmão, por todo o apoio e dedicação nestes seis anos, sem os quais seria impossível ter atingido esta etapa.

Aos meus amigos, que estiveram presentes e contribuíram para cada um dos sucessos alcançados.

Finalmente, novamente ao meu irmão João Pedro pelo *proofreading* do trabalho final, garantindo a qualidade da escrita.



## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Samarasinghe A, Shafi MI. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2014;24(11):333-339. doi:10.1016/j.ogrm.2014.08.005
2. Avivi I, Farbstein D, Brenner B, Horowitz NA. Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: Tackling therapeutic quandaries. *Blood Rev.* 2014;28(5):213-220. doi:10.1016/j.blre.2014.06.004
3. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July 2016):v91-v102. doi:10.1093/annonc/mdw175
4. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:318-327. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.009
5. Perez C a, Amin J, Aguina LM, Cioffi-Lavina M, Santos ES. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma during Pregnancy. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:197347. doi:10.1155/2012/197347
6. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii78-vii82. doi:10.1093/annonc/mds273
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
8. Horowitz NA, Lavi N, Nadir Y, Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613-617. doi:10.1160/TH16-02-0099
9. Horowitz NA, Benyamini N, Wohlfart K, Brenner B, Avivi I. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: A systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):e275-e282. doi:10.1016/S1470-2045(12)70589-2
10. El-Messidi A, Patenaude V, Hakeem G, Abenhaim HA. Incidence and outcomes

- of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: A population-based study on 7.9 million births. *J Perinat Med*. 2015;43(6):683-688. doi:10.1515/jpm-2014-0133
11. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: An overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):7-14. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.002
  12. Bural G, Laymon C, Mountz J. Nuclear Imaging of a Pregnant Patient: Should We Perform Nuclear Medicine Procedures During Pregnancy? *Molecular Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(1):1-5. doi:10.4274/Mirt.123
  13. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in Pregnancy and Fetal Radiation Dose Estimates. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1035-1040. doi:10.2967/jnumed.110.085381
  14. Rey J, Coso D, Roger V, et al. Rituximab combined with chemotherapy for lymphoma during pregnancy. *Leuk Res*. 2009;33(3):2008-2009. doi:10.1016/j.leukres.2008.04.004
  15. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007;92(9):1230-1237. doi:10.3324/haematol.11097
  16. Mandal PK, Dolai TK, Bose S, Bhattacharyya M. Rituximab-containing chemotherapy in pregnancy with malignancy. 2015:201-202. doi:10.4103/1110-1067.170222
  17. Andenbriele C V, Ierickx DD, Mant F a, Elforge MD. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Ment Retard*. 2010;2(2):74-87.
  18. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the Neonatal outcomes. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):683-689. doi:10.1200/JCO.2009.23.2801
  19. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: A final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2(3):173-177. doi:10.3816/CLM.2001.n.023
  20. Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of

- children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1611-1618. doi:10.1054/bjoc.2001.2090
21. Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(3):251-256. doi:10.1007/s11899-017-0386-x
  22. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):580-587. doi:10.1016/S0140-6736(11)61348-2
  23. Sheiner E, Ph D, Wiznitzer A, Levy A. The safety of Metoclopramide use in the First Trimester of Pregnancy. 2009. *N Engl J Med*
  24. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: A prospective comparative study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(9):940-943. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x
  25. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93. doi:10.1002/ajh.10255
  26. Smy L, Chan ACH, Bozzo P, Koren G. Motherisk Update Is it safe to use inhaled corticosteroids in pregnancy ? 2014;60:809-811.
  27. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: Fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-333. doi:10.1016/S1470-2045(05)70169-8
  28. Mazon R, Barillot I, Mornex F, Giraud P. Radiothérapie et grossesse. *Cancer/Radiotherapie*. 2016;20:S264-S268. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.024
  29. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: Antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4132-4139. doi:10.1200/JCO.2013.49.8220
  30. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(3):211-217. doi:10.1007/s11899-013-0163-4